

Rec'd PCT/PTO 25 FEB 2005

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

10/525986

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年3月11日 (11.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/019951 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/5575, 45/06, 31/437, 31/4409, 31/4725, 31/5377, 31/553, A61P 27/06, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011004
- (22) 国際出願日: 2003年8月29日 (29.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-250223 2002年8月29日 (29.08.2002) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中島 正 (NAKAJIMA,Tadashi) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 松木 雄 (MATSUGI,Takeshi) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 原 英彰 (HARA,Hideaki) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI,Norihiko et al.); 〒542-0086 大阪府 大阪市 中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2004/019951 A1

(54) Title: REMEDY FOR GLAUCOMA COMPRISING Rho KINASE INHIBITOR AND PROSTAGLANDINS

(54) 発明の名称: Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類からなる緑内障治療剤

(57) Abstract: It is intended to find out the usefulness as a remedy for glaucoma of a combination of an Rho kinase inhibitor with prostaglandins. By combining an Rho kinase inhibitor with prostaglandins, their effects of lowering ocular tension are complemented and/or enhanced each other. Concerning the administration route, use may be made of either concomitant administration or administration as a blend preparation.

(57) 要約: 本発明は、Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類との組み合わせによる緑内障治療剤としての有用性を見出すことを課題とする。Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類とを組み合わせることで、眼圧下降作用をお互いに補完および/または増強する。投与の形態としては、併用投与しても、合剤として投与してもよい。

## 明細書

## Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類からなる緑内障治療剤

5 技術分野

本発明はRhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類との組み合わせからなる緑内障治療剤に関するものである。

背景技術

10 緑内障は、種々の病因により眼圧が上昇し、眼球の内部組織（網膜、視神経等）が障害を受けることで失明に至る危険性のある難治性の眼疾患である。緑内障の治療方法としては、眼圧下降療法が一般的であり、その代表的なものとして薬物療法、レーザー治療法、手術療法等がある。

15 薬物療法には、交感神経刺激薬（エピネフリン等の非選択性刺激薬、アラクニニジン等の $\alpha_1$ 刺激薬）、交感神経遮断薬（チモロール、ペフノロール等の $\beta$ 遮断薬、塩酸ブナゾシン等の $\alpha_1$ 遮断薬）、副交感神経作動薬（ピロカルピン等）、炭酸脱水酵素阻害薬（アセタゾラミド等）、プロスタグラジン類（イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト等）などの薬物が使用されている。

20 最近、新たな作用機序に基づく緑内障治療薬としてRhoキナーゼ阻害剤が見出された（国際公開W000/09162号）。Rhoキナーゼ阻害剤は、線維柱帯流出経路からの房水流出を促進することで眼圧を下降させることが、非特許文献1に開示されており、さらにその作用機序は線維柱帯細胞における細胞骨格の再構築であることが、IOVS, 42(1), 137-144(2001)やIOVS, 42(5), 1029-1037(2001)に示唆されている  
25 。

ところで、緑内障を治療する目的で眼圧下降作用を有する薬剤を組み合わせて使用することは、以前から研究されており既にいくつかの報告がある。例えば、

日本特許第 2 7 2 6 6 7 2 号公報には、交感神経遮断薬とプロスタグラジン類の組み合わせの投与が報告されている。また、国際公開 WO02/38158 号には、眼圧下降作用を有する薬剤をいくつか組み合わせて眼に投与することによる緑内障の治療方法が開示されている。

5 しかしながら、いずれの報告にも Rho キナーゼ阻害剤に関する記載は全くなされておらず、当然、それとプロスタグラジン類との併用効果に関する記載もない。

上述したように、これまで Rho キナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類とを組み合わせた時の緑内障の治療効果に関する研究および報告は全くなされていなかっ  
10 た。

### 発明の開示

Rho キナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類との組み合わせによる緑内障治療剤としての有用性を見出すことは非常に興味のある課題である。

15

本発明者らは、Rho キナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類の組み合わせによる効果を鋭意研究した結果、これらの薬剤を組み合わせることで各薬剤の単独使用時と比較して眼圧下降作用が増強および／またはその作用の持続性が向上することを見出し、本発明を完成させた。詳細な試験方法およびその結果は後述の薬理試験の項で説明するが、Rho キナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類とを組み合わせることにより、眼圧下降作用の顕著な増強および／またはその作用の持続性の顕著な向上が見られた。

25 本発明は、Rho キナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類との組み合わせからなる緑内障治療剤であり、お互いにその作用を補完および／または増強するものである。

投与形態としては、Rho キナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類を別々の製剤と

した形での投与、即ち併用投与してもよく、また、それらを1つに製剤化した形、即ち合剤の形で投与してもよい。

本発明でいうRhoキナーゼ阻害剤およびプロスタグランジン類は塩の形態も包含する。それらの化合物がアミノ基等の塩基性基を含む場合には、塩酸、硝酸等の無機酸の塩やシュウ酸、琥珀酸、酢酸等の有機酸の塩となっていてもよく、カルボキシ基等の酸性基を含む場合には、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム等のアルカリ土類金属塩となっていてもよい。

また、本発明でいうRhoキナーゼ阻害剤およびプロスタグランジン類は、エステル等の誘導体も包含する。エステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル等のアルキルエステルが例示される。

本発明は、Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類とを組み合わせて緑内障を治療するところに特徴がある。

本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤とは、Rhoの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼを阻害する化合物を意味する。例えば、ROK $\alpha$  (ROCK-II)、p160ROCK (ROK $\beta$ 、ROCK-I) およびその他のセリン／スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質を阻害する化合物が挙げられる。Rhoキナーゼ阻害剤の具体例としては、W098/06433やW000/09162に開示されている (R) -トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド等のRhoキナーゼ阻害剤やW097/23222やNature, 389, 990-994(1997)に開示されている1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン、1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジン等のRhoキナーゼ阻害剤が、W001/56988に開示されている(1-ベンジルピロリジン-3-イル)- (1H-インダゾール-5-イル)アミン等のRhoキナーゼ阻害剤が、W002/100833に開示されている(1-ベンジルピペリジン-4-イル)- (1H-インダゾール-5-イル)アミン等のRhoキナーゼ阻害剤が、W002/076976に開示されているN-[2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジメトキシ-

4-キナゾリニル]-N-(1H-インダゾール-5-イル)アミン等のRhoキナーゼ阻害剤、W002/076977に開示されているN-4-(1H-インダゾール-5-イル)-6,7ジメトキシ-N-2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-2,4ジアミン等のRhoキナーゼ阻害剤が、W099/64011に開示されている4-メチル-5-(2-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-スルホニル)イソキノリン等のRhoキナーゼ阻害剤が例示される。

一方、プロスタグラニン類としては眼圧下降作用を有して緑内障治療に有用なものであればよい。眼圧下降作用を有するプロスタグラニン類の具体例としては、特開昭59-1418に開示されているプロスタグラニン類（特にプロスタグラニンF<sub>2α</sub>のような天然のプロスタグラニン）、特表平3-501025に開示されているラタノプロスト等のプロスタグラニン類、特開平2-108に開示されているイソプロピルウノプロストン等のプロスタグラニン類、特表平8-501310に開示されているビマトプロスト等のプロスタグラニン類、特開平10-182465に開示されているトラボプロスト等のプロスタグラニン類などが例示され、特に既に緑内障治療薬として販売されているラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、ビマトプロストまたはトラボプロストが好適に使用される。

本発明における緑内障としては、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、混合型緑内障、ステロイド緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の囊性緑内障、plateau iris syndrome等が例示される。

本発明を実施するための製剤としては、Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラニン類とを別々に処方した2つの製剤でもよく、また、それぞれの成分を配合した1つの製剤でもよい。これらの製剤化には特別な技術は必要なく、汎用される技術を用いて製剤化をすることができる。投与方法としては眼局所投与が好ましく、その剤型としては点眼剤または眼軟膏が好ましい。

Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラニン類とを別々に製剤化する場合は、それ

それ公知の方法に準じて製剤を調製することができる。例えば、Rhoキナーゼ阻害剤の製剤は、前記の国際公開特許公報（W000/09162、W097/23222）に記載の製剤例を参考にして調製することができる。プロスタグランジン類の製剤としては、前記の日本公開特許公報または日本公表特許公報（特開昭59-1418、特表平3-501025、特開平2-108、特表平8-501310、特開平10-182465）に記載の製剤例を参考にして調製することができ、特に既に緑内障治療薬として販売されているラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、ビマトプロスト、トラボプロスト等については市販の製剤を使用することもできる。

Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類とを配合した製剤を調製する場合も、公知の方法に準じて調製することができる。例えば点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて使用して、調製することができる。 $pH$ は眼科製剤に許容される範囲内にあればよく、 $pH$ 4～8の範囲が好ましい。参考までにその製剤例の一部を後述の実施例の項に記載するが、その製剤例は本発明の範囲を限定するものではない。

Rhoキナーゼ阻害剤およびプロスタグランジン類の投与量は、患者の症状、年齢、剤型、投与経路等に応じて定めることができる。点眼投与の場合を例にとり以下に簡単に説明する。Rhoキナーゼ阻害剤の投与量は薬物の種類により異なるが、通常1日の投与量は0.025～10000 $\mu g$ の範囲で、1日に1回または数回に分けて投与することができ、それらの用量は患者の年齢、症状等により適宜増減できる。

プロスタグランジン類の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は0.1～1000 $\mu g$ の範囲で、1日に1回または数回に分けて投与でき

る。より具体的に言えば、ラタノプロストの場合には1日量として1～5 μgが、イソプロピルウノプロストンの場合には、1日量として30～300 μgが通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状等により適宜増減できる。また、他のプロスタグラニン類についても同様な基準に基づいて、その用量を定める  
5 ことができる。

これらの投与量はRhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラニン類とを併用投与するときに適用されるが、Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラニン類とを配合した製剤を投与する場合には、1日の投与量が上記の各成分の量またはそれ以下になるように、配合割合を適宜選択した製剤を調製して、その配合製剤を1日1回または  
10 数回に分けて投与できる。

#### 図面の簡単な説明

図1は各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は化合物Aとイソプロピルウノプロストンとの併用投与群、■  
15 □は化合物A単独投与群、△はイソプロピルウノプロストン単独投与群、○はコントロール群を示す。

図2は各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は化合物Bとイソプロピルウノプロストンとの併用投与群、■  
20 □は化合物B単独投与群、△はイソプロピルウノプロストン単独投与群、○はコントロール群を示す。

図3は各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は化合物Aとラタノプロストとの併用投与群、■は化合物A単独投与群、△はラタノプロスト単独投与群、○はコントロール群を示す。

図4は各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は化合物Bとラタノプロストとの併用投与群、■は化合物B単独投与群、△はラタノプロスト単独投与群、○はコントロール群を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例として製剤例および薬理試験を示すが、これらは本発明をより良く理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

## 実施例

## 5 [製剤例]

本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤 ((R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド二塩酸塩) とプロスタグランジン類 (イソプロピルウノプロストン) とを配合した点眼剤の一般的な製剤例を以下に示す。

## 10 点眼剤 (100mL中)

(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド二塩酸塩	0.3g
イソプロピルウノプロストン	0.06g
ホウ酸	0.2g
15 濃グリセリン	0.25g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

## 20

上記処方において、Rhoキナーゼ阻害剤およびプロスタグランジン類の種類および量を変えて、また、添加剤の量を適宜変化させることで、所望の組み合わせおよび所望の濃度の点眼液を調製することができる。

## [薬理試験]

25 Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類との組み合わせによる有用性を調べるため、日本白色ウサギ（系統：JW、性別：雄性）またはカニクイザル（性別：雄性）にRhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類を併用投与した時の眼圧

下降効果を検討した。Rhoキナーゼ阻害剤としては (R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミドニ塩酸塩 [化合物A] または 1 - (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジンニ塩酸塩 [化合物B] を、プロスタグランジン類としてはイソプロピルウノプロストンまたはラタノプロストを使用した。

5 (被験化合物溶液の調製)

1. Rhoキナーゼ阻害剤溶液の調製

Rhoキナーゼ阻害剤を生理食塩水に溶解した後、水酸化ナトリウムを加えて溶液を中和し (pH 6.0 ~ 7.0)、所望の濃度のRhoキナーゼ阻害剤溶液を調製した。

10 2. プロスタグランジン類溶液の調製

市販のイソプロピルウノプロストン点眼液（商品名：レスキュラ点眼液）またはラタノプロスト点眼液（商品名：キサラタン点眼液）をそのまま、または、生理食塩水で希釈して、所望の濃度のプロスタグランジン類溶液を調製した。

15 (試験方法)

Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類とを併用投与した時の眼圧下降効果を検討した。比較対照として、Rhoキナーゼ阻害剤単独投与またはプロスタグランジン類単独投与した時の眼圧下降効果についても検討した。コントロールには基剤（生理食塩水）のみを投与した。また、実験動物として、日本白色ウサギ（系統：JW、性別：雄性）またはカニクイザル（性別：雄性）を使用した。

20 (投与方法および測定方法)

1. Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類との併用投与

1) 0.4% 塩酸オキシプロカイン点眼液を実験動物の両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

25 2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し初期眼圧とした。

3) Rhoキナーゼ阻害剤溶液を実験動物の片眼に点眼した（対側眼は無処置）。同時にプロスタグランジン類溶液を点眼するには不可能なので、少し時間（約5分

) をおいてプロスタグランジン類溶液を同一眼に点眼した。

4) Rhoキナーゼ阻害剤溶液点眼の2時間、4時間、6時間および8時間後に0.

4%塩酸オキシブロカイン点眼液を一滴両眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、眼圧は3回測定し、その平均値を結果に示す。

5 尚、以下の試験例に示す試験2については、2時間、4時間および6時間後の眼圧の測定とした。

#### 2. Rhoキナーゼ阻害剤単独投与

プロスタグランジン類溶液を生理食塩水に代えて、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

10 3. プロスタグランジン類単独投与

Rhoキナーゼ阻害剤溶液を生理食塩水に代えて、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

#### 4. コントロール

Rhoキナーゼ阻害剤溶液およびプロスタグランジン類溶液を生理食塩水に代えて  
15 、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

(試験1～4)

各試験において用いるRhoキナーゼ阻害剤溶液、プロスタグランジン類溶液および実験動物を表1に示す。

上述した(試験方法)および(投与方法および測定方法)に従って、試験1～  
20 4を実施した。

表1

	Rhoキナーゼ阻害剤溶液	プロスタグランジン類溶液	実験動物
試験1	0.3%化合物A溶液 (50μl)	0.06%イソプロピルウノプロストン溶液(50μl)	ウサギ(一群4匹)
試験2	1%化合物B溶液 (50μl)	0.06%イソプロピルウノプロストン溶液(50μl)	ウサギ(一群5匹)
試験3	0.1%化合物A溶液 (20μl)	0.005%ラタノプロスト溶液 (20μl)	カニクイサル(一群3匹)
試験4	1%化合物B溶液 (20μl)	0.005%ラタノプロスト溶液 (20μl)	カニクイサル(一群3匹)

## (結果および考察)

試験 1 の結果を図 1 に、試験 2 の結果を図 2 、試験 3 の結果を図 3 、試験 4 の結果を図 4 に示す。眼圧は初期眼圧からの変化値を示す。

図 1 、図 2 、図 3 および図 4 から明らかなように、Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類の併用群は、いずれも薬剤単独投与群、すなわち、Rhoキナーゼ阻害剤投与群またはプロスタグランジン類投与群よりも優れた眼圧下降作用を示し、またその作用の持続性の向上を示した。上記のことから、Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類を組み合わせることにより、より強い眼圧下降効果および／または持続性の向上が得られることが認められた。

10

産業上の利用可能性

Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類とを組み合わせて眼に投与することで眼圧下降作用の増強および／またはその作用の持続性が向上する。したがって、この組み合せは緑内障治療剤として有用である。

15

## 請 求 の 範 囲

1. Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類との組み合わせからなる緑内障治療剤。

5 2. Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類との組み合わせからなり、  
お互いにその作用を補完および／または増強することを特徴とする緑内障治療剤  
。

10 3. Rhoキナーゼ阻害剤が (R) -トランス-N-(ピリジン-4-イル)  
-4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-  
N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエ  
チル) ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン若し  
くは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項  
1 または請求項 2 による緑内障治療剤。

15 4. プロスタグランジン類がイソプロビルウノプロストン、ラタノプロス  
ト、トラボプロスト若しくはビマトプロストである請求項 1 または請求項 2 によ  
る緑内障治療剤。

5. Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類を組み合わせて患者に有効  
量投与することからなる緑内障の治療方法。

20 6. Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類とを組み合わせて患者に有  
効量投与することで、お互いにその作用を補完および／または増強することを特  
徴とする緑内障の治療方法。

25 7. Rhoキナーゼ阻害剤が (R) -トランス-N-(ピリジン-4-イル)  
-4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-  
N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエ  
チル) ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン若し  
くは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項  
5 または請求項 6 による緑内障の治療方法。

8. プロスタグランジン類がイソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト若しくはビマトプロストである請求項 5 または請求項 6 による緑内障の治療方法。

9. 緑内障治療剤を製造するためのRhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類との組み合わせによる使用。

10. お互いにその作用を補完および／または増強することを特徴とする緑内障治療剤を製造するためのRhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類との組み合わせによる使用。

11. Rhoキナーゼ阻害剤が (R) -トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+) -N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン若しくは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項 9 または請求項 10 によるRhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類との組み合せによる使用。

12. プロスタグラジン類がイソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト若しくはビマトプロストである請求項 9 または請求項 10 によるRhoキナーゼ阻害剤とプロスタグラジン類との組み合せによる使用。

Fig. 1

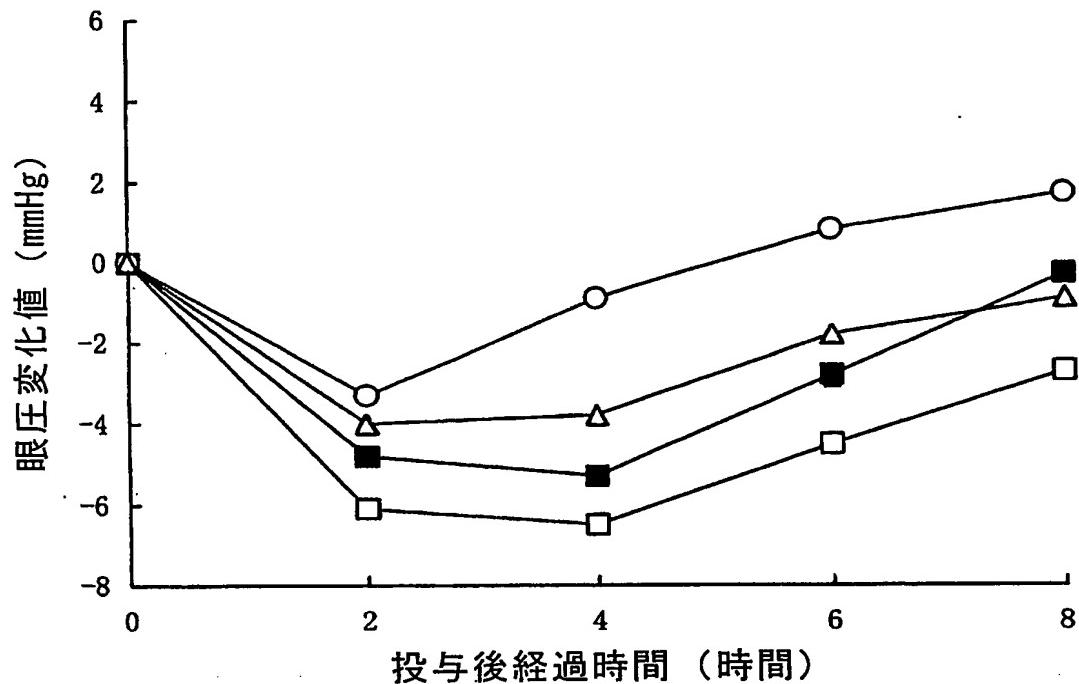


Fig. 2

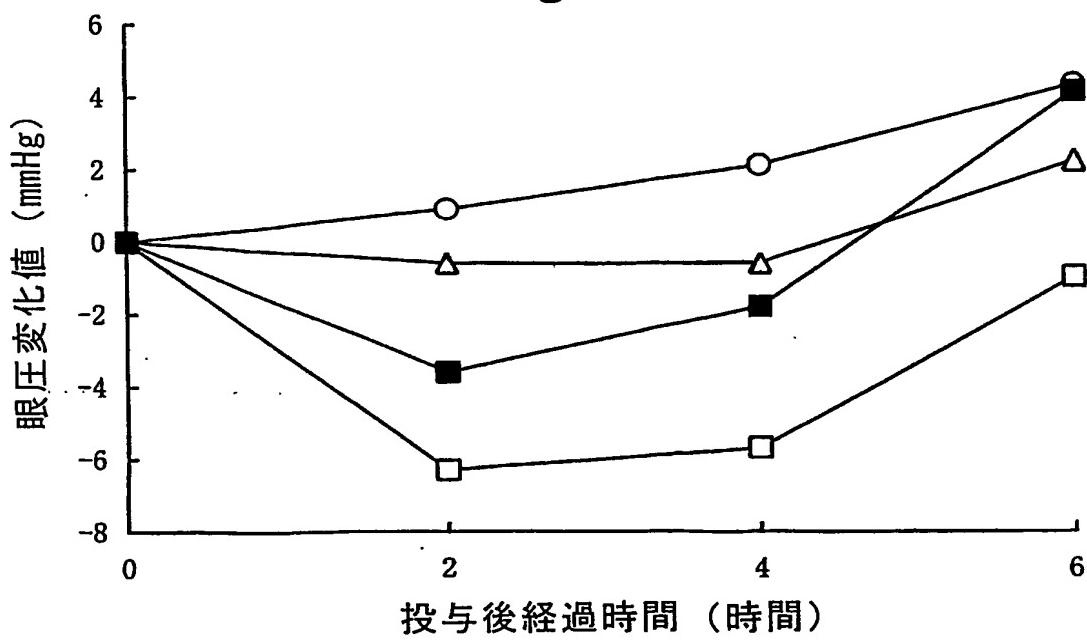


Fig. 3

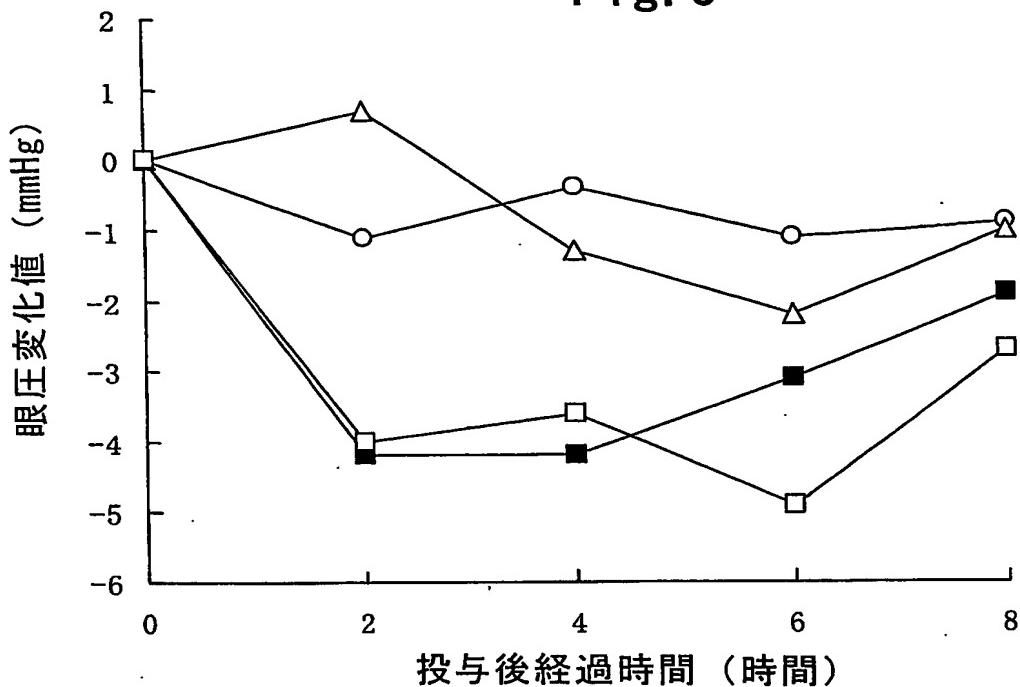
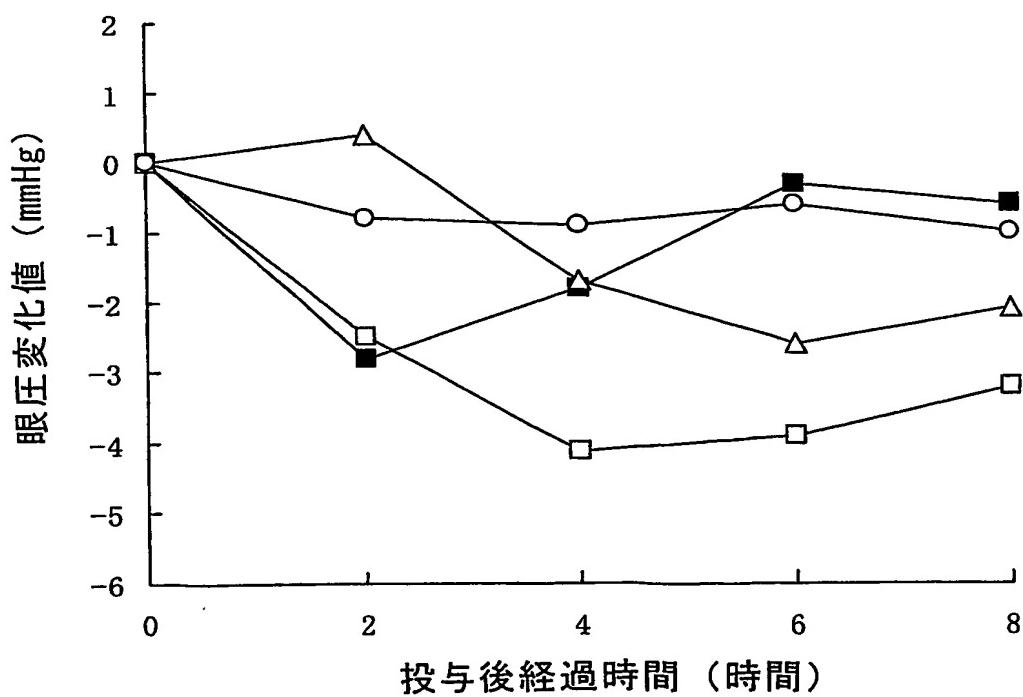


Fig. 4



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11004

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 45/06, 31/437, 31/4409, 31/4725, 31/5377,  
31/553, A61P27/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 45/06, 31/437, 31/4409, 31/4725, 31/5377,  
31/553, A61P27/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 286903 A1 (Columbia University), 19 October, 1988 (19.10.88), Full text & JP 63-313728 A	1-4, 9-12
Y	WO 90/02553 A1 (Pharmacia AB.), 22 March, 1990 (22.03.90), Full text & JP 3-501025 A	4, 12
Y	EP 308135 A2 (Kabushiki Kaisha Ueno Seiyaku Oyo Kenkyusho), 22 March, 1989 (22.03.89), Full text & JP 2-108 A	4, 12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 October, 2003 (17.10.03)Date of mailing of the international search report  
04 November, 2003 (04.11.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11004

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/06433 A1 (Allergan, Inc.), 31 March, 1994 (31.03.94), Full text & JP 8-501310 A	4,12
Y	EP 639563 A2 (Alcon Laboratories, Inc.), 22 February, 1995 (22.02.95), Full text & JP 10-182465 A & US 5510383 A	4,12
Y	WO 00/09162 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), Full text & EP 1034793 A1	1-4,9-12
Y	WO 98/06433 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 19 February, 1998 (19.02.98), Full text & EP 956865 A1	3,11
Y	WO 97/23222 A1 (Alcon Laboratories, Inc.), 03 July, 1997 (03.07.97), Full text & US 6271224 B1	3,11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/11004

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 5–8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 to 8 involves methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K31/5575, 45/06, 31/437, 31/4409, 31/4725,  
31/5377, 31/553, A61P27/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K31/5575, 45/06, 31/437, 31/4409, 31/4725,  
31/5377, 31/553, A61P27/06, 43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2003

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	E P 2 8 6 9 0 3 A 1 (Columbia University) 1 9 8 8 . 1 0 . 1 9 全文 & J P 6 3 - 3 1 3 7 2 8 A	1-4, 9-12
Y	WO 9 0 / 0 2 5 5 3 A 1 (Pharmacia AB) 1 9 9 0 . 0 3 . 2 2 全文 & J P 3 - 5 0 1 0 2 5 A	4, 12

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

17. 10. 03

## 国際調査報告の発送日

04.11.03

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

岩下直人

4C 9841



電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C(続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	EP 308135 A2 (Kabushiki Kaisha Ueno Seiyaku Oyo Kenkyusho) 1989. 03. 22 全文 & JP 2-108 A	4, 12
Y	WO 94/06433 A1 (Allergan, Inc.) 1994. 03. 31 全文 & JP 8-501310 A	4, 12
Y	EP 639563 A2 (Alcon Laboratories, Inc.) 1995. 02. 22 全文 & JP 10-182465 A & US 5510383 A	4, 12
Y	WO 00/09162 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.) 2000. 02. 24 全文 & EP 1034793 A1	1-4, 9-12
Y	WO 98/06433 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.) 1998. 02. 19 全文 & EP 956865 A1	3, 11
Y	WO 97/23222 A1 (Alcon Laboratories, Inc.) 1997. 07. 03 全文 & US 6271224 B1	3, 11

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 5-8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 5-8 は手術または治療による人体の処置方法を包含するものであるので、  
PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査する  
ことを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に  
従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。